FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNÉE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RENÉ CHARLIER

Né le 24 mars 1942 à ANGOULEME (16)

Présentée et soutenue publiquement le *1972*

SENSIBILITE BRONCHIQUE DE L'ADULTE SAIN A L'ACETYL-CHOLINE

INDICATION D'UNE DOSE LIMINAIRE EFFICACE D'ACETYL-CHOLINE A PROPOS D'UNE SERIE DE RESULTATS OBTENUS EN 1971

Président : M. FOURNIER, Professeur

Imp. Saint-Roch
144, rue du Chemin-Vert Paris-11e

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNÉE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RENÉ CHARLIER

Né le 24 mars 1942 à ANGOULEME (16)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

SENSIBILITE BRONCHIQUE DE L'ADULTE SAIN A L'ACETYL-CHOLINE

INDICATION D'UNE DOSE LIMINAIRE EFFICACE D'ACETYL-CHOLINE A PROPOS D'UNE SERIE DE RESULTATS OBTENUS EN 1971

Président : M. FOURNIER, Professeur

Imp. Saint-Roch
144, rue du Chemin-Vert Paris-11e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma MERE

A mon PERE

A la mémoire de mes GRANDS PARENTS

A Madame et au Docteur Y. CHALLIOT

A ma FAMILLE

A Madame C. MARTEL, in memoriam

Au Docteur et à Madame A. BAUDOUIN

A mes AMIS

A notre Maître

Monsieur le Professeur E. FOURNIER, Doyen de la Faculté Saint-Louis - Lariboisière

qui nous fait aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse.

Nous tenons à le remercier tout particulièrement pour l'enseignement qu'il nous a prodigué pendant deux ans dans son service et pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur J. TURIAF

Monsieur le Professeur BARCA

Monsieur le Professeur KLOTZ

Monsieur le Professeur CL. OLIVIER

Monsieur le Professeur MANDE

Monsieur le Professeur DE SEZE

A Messieurs les Docteurs LEGER et CLAUDE
Médecins de l'Hôpital de Meaux

Qui ont bien voulu nous accueillir un an parmi eux.

En remerciement de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

Ce travail a été réalisé au centre d'épreuves fonctionnelles respiratoires de l'Hôpital FERNAND WIDAL, Paris.

A Madame le Docteur O. DIAMANT-BERGER

qui m'a initié à l'exploration fonctionnelle respiratoire et a facilité mon travail par ses critiques, ses conseils et son expérience.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'hommage de ma gratitude.

SENSIBILITE BRONCHIQUE DE L'ADULTE SAIN A L'ACETYL-CHOLINE

Indication d'une dose liminaire efficace d'acetyl-choline à propos d'une série de résultats obtenus en 1971

INTRODUCTION

Place des phénomènes broncho-pulmonaires obstructifs en pathologie pulmonaire. Rappel des étiologies du syndrome broncho-pulmonaire obstructif et des épreuves bio-cliniques.

Depuis la régression de la tuberculose pulmonaire les phénomènes broncho-pulmonaires chroniques sont, par leur gravité et par leur fréquence, un problème médico-social des plus actuels.

Le dépistage et la prévention se doivent d'en être aussi précoces que possible.

On ne saurait trop insister à ce propos sur l'augmentation de fréquence des nouveaux cas annuels d'affections chroniques respiratoires.

Le tableau I résume cette augmentation de fréquence pour le nord de la France, et amène quelques remarques :

1. Valenciennes, Douai et Lille sont le siège d'une importante région industrielle lourde, métallurgique, chimique et minière ;

2. les polluants atmosphériques sont indéniablement l'un des facteurs favorisants dans la genèse des broncho-pneumopathies chroniques.

TABLEAU I

Caisse Sécurité sociale (Régime général)	Nombre total d'habitants au km² (1962) dans la circonscription de la caisse	Fréquence des nouveaux cas annuels d'affections chroniques de l'appareil respiratoire pour 10 000 assurés sociaux (1956-1961) *
Valenciennes	504	28,3
Douai	513	26
Lille	874	21,1
Amiens	79	16,9
Arras	110	13,7
Laon	69	13,1

* *A l'exclusion des cancer, tuberculose, pneumoconiose.*

Il faut y associer l'influence du climat et du tabac sur laquelle nous reviendrons.

Parmi les broncho-pneumopathies chroniques nous nous limiterons strictement à l'étude des phénomènes broncho-obstructifs, le syndrome ventilatoire obstructif se rencontrant le plus nettement dans l'emphysème.

Il s'agit d'un emphysème pulmonaire généralisé soit apparemment primitif, soit secondaire à une affection broncho-pulmonaire ancienne ou récente et en particulier à une bronchite chronique, ou encore à :

- une bronchopathie asthmatique,

et plus rarement à :

- une tuberculose pulmonaire ;
- une pneumoconiose ;
- une sarcoïdose (2).

Ce syndrome ventilatoire obstructif est mis en évidence par l'exploration fonctionnelle respiratoire dont nous rappellerons brièvement les temps essentiels avant de dégager les éléments de ce syndrome.

La radioscopie en est le premier temps. Etude dynamique, elle permet de préciser les variations des dimensions et de la luminosité de l'image thoracique :

1. *Les dimensions :* le sujet étant de face, à partir de la position de repos en fin d'expiration normale, le diaphragme s'abaisse de 1 à 3 centimètres dans l'inspiration normale et s'élève de 5 à 6 centimètres dans l'expiration forcée. Les mouvements des deux hemicoupoles sont synergiques. Les sinus costo-diaphragmatiques sont libres. Le mediastin ne subit pas de modifications. Les côtes, obliques en bas et en avant au repos expiratoire, s'élèvent à l'inspiration.

2. *La luminosité :* de face, elle augmente à l'inspiration et elle diminue à l'expiration ; de profil, complètement obscure à l'expiration forcée, les mouvements sterno-diaphragmatiques ouvrent et ferment deux triangles pré et retro-cardiaques.

La spirométrie en est le deuxième temps. Elle permet l'étude et la mesure des volumes gazeux pulmonaires que sont essentiellement :

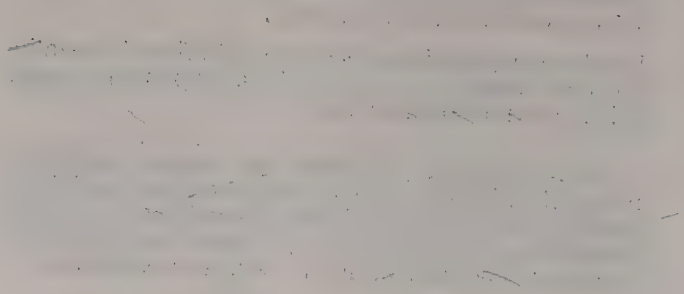
- le volume courant VT, mobilise lors d'une expiration ou d'une inspiration courante ;
- le volume de réserve inspiratoire VRI, susceptible d'être mobilisé lors d'une inspiration forcée en fin d'inspiration normale ;
- le volume de réserve expiratoire VRE, susceptible d'être mobilisé lors d'une expiration forcée en fin d'expiration normale ;
- la capacité vitale est la somme des trois volumes précédents et c'est le plus grand volume gazeux que le sujet puisse mobiliser.

$$CV = VRI + VT + VRE.$$

L'expression en fonction du temps, des volumes ventilatoires mobilisés permet une approche fidèle de la dynamique respiratoire :

- la ventilation maximale par minute est calculée directement à partir d'une série de cycles respiratoires maximaux exécutés à la cadence de 40 à 60 par minute. Indirectement la ventilation maximale par minute peut être déterminée en multipliant par 37 le volume expiratoire par seconde ;
- le volume expiratoire par seconde VEMS est la quantité de gaz rejetée au cours d'une expiration rapide suivant une inspiration forcée.

• Si la ventilation maximale par minute représente une exploration dynamique très globale des possibilités respiratoires du sujet à l'effort, le volume expiratoire maximale par seconde renseigne surtout sur l'élasticité thoraco-pulmonaire et sur le calibre bronchiolaire.



• L'expression du VEMS à la capacité vitale permet d'exprimer le volume mobilisable en une seconde en fonction du volume disponible. Ainsi se trouvent associés l'évaluation du contenant à l'utilisation du contenu.

Le rapport VEMS/CV est de 80 % chez l'adulte normal (3).

En 1956, M. TIFFENEAU introduit l'étude pharmacodynamique, par action de l'acétyl-choline, de la ventilation pulmonaire.

Constatant (4) que chez nombre d'insuffisants respiratoires les poumons sont anormalement sensibles à ce médiateur chimique il propose et codifie la mesure de la sensibilité bronchopulmonaire à l'acétyl-choline. La plus petite dose de ce corps — dite dose liminaire — étant celle capable de produire un effet ventilatoire tangible : diminution de 15 % du VEMS (4 - 5 - 6 - 7).

Le syndrome ventilatoire obstructif est caractérisé :

1. sur le plan radiologique par une hyperclarté en position de repos expiratoire ;

2. sur le plan spirographique : les débits sont diminués, de même que le VEMS et que le rapport de TIFFENEAU (VEMS/CV). Le volume résiduel est augmenté et le rapport VR/CT est supérieur à 30 %.

La dose liminaire d'acétyl-choline y est particulièrement intéressante au double point de vue diagnostique et pronostique.
TIFFENEAU admet (4) que :

• dans l'asthme latent la dose liminaire d'acétyl-choline est modérée et de l'ordre de 1 000 à 10 000 microgrammes ;

• dans l'asthme débutant, elle est de l'ordre de 1 000 microgrammes et souvent même, elle ne dépasse pas quelques centaines de microgrammes ;

• dans l'asthme plus ancien elle est de l'ordre de quelques dizaines de microgrammes ;

• dans l'asthme invétéré elle s'abaisse à quelques microgrammes seulement.

En fait ces chiffres remontent à une série étudiés en 1956.

Le problème est de savoir si la population urbaine voit sa sensibilité respiratoire modifiée et il a parut utile de comparer à une série étudiée en 1956, par M. TIFFENEAU (et qui a conduit à l'indication d'une dose liminaire efficace d'acétylcholine) une série de résultats obtenue en 1970/1971 chez des sujets apparemment normaux sur le plan respiratoire.

TECHNIQUE

Comparant à celle étudiée par M. TIFFENEAU une nouvelle série, la technique employée s'est efforcée de réaliser avec le maximum de fidélité les conditions expérimentales initiales (3 - 4).

Le matériel employé comprend :

- un compresseur à débit constant,
- des générateurs d'aérosols,
- une cloche de stockage d'un volume de 15 litres,
- un spiromètre de Cara.

L'épreuve se déroule suivant un protocole fixe :

1. inhalation d'un aérosol d'HEXANIUM pendant 5 minutes, ceci pour prévenir les effets tussigènes de l'acétyl-choline ;

2. enregistrement des courbes de la capacité vitale et du VEMS avant tout contact avec l'acétyl-choline.

   Les courbes obtenues servent de référence.

3. inhalations de doses croissantes d'acétyl-choline. La progression en microgrammes étant la suivante : 10 - 20 - 50 - 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 750 - 1 000 - 2 000 - 3 000 - 5 000 - 6 000 - 7 000 - 9 000 - 11 000 - 12 000 - 14 000 - 15 000.

   Le titre de la solution d'acétyl-choline employée varie avec le volume d'aérosol pris par le sujet comme le montre le tableau II.

   L'acétyl-choline est fourni en solution au 1/10 ; les solutions au 1/100 et 1/1 000 ont été obtenues avec du sérum physiologique.

   Après chaque inhalation d'acétyl-choline, le VEMS est enregistré. Lorsque est obtenue une diminution de 15 % du VEMS de référence un contrôle est effectué après 5 minutes de repos et à la même dose liminaire avec enregistrement de la capacité vitale.

Au cas où une mauvaise exécution de l'enregistrement du tracé peut être suspectée on donne au sujet une dose d'aérosol très faiblement supraliminaire avant de procéder à l'enregistrement des nouvelles courbes de contrôle ;

4. enfin, vérification du retour à la normale de la capacité vitale et du VEMS 15 minutes après inhalation pendant 5 minutes d'un aérosol d'aleudrine (4 - 22 - 23 - 24).

TABLEAU II

Dose d'acétyl-choline en microgrammes	Titre de la solution	Volume inhalé par le sujet dans la cloche (en litres)
10	1/1 000	1
20	»	2
50	»	5
100	1/100	1
200	»	2
300	»	3
400	»	4
600	»	6
750	»	7,5
1 000	1/10	1
2 000	»	2
3 000	»	3
5 000	»	5
6 000	»	6
7 000	»	7
9 000	»	9
11 000	»	11
12 000	»	12
14 000	»	14
15 000	»	15

RESULTATS

Seuls ont été retenus les sujets volontaires adultes, tous en apparence sains, sans antécédents broncho-pulmonaires, sans manifestations allergiques objectives ni infection respiratoire intercurrente.

Le but étant d'étudier une population urbaine, aucun critère d'âge ni de sexe n'a été retenu.

Les habitudes tabagiques ont conduit à établir une distinction dans l'expression des résultats entre fumeurs et non fumeurs.

Les tableaux suivants III, IV et V permettent une appréciation synthétique de ces résultats.

Le tableau III :

- Il représente une population dont le tabagisme est inconnu. Cette population est uniquement masculine et son âge moyen se situe autour de 41 ans.

- La dose liminaire d'acétyl-choline y est assez faible. Deux sujets seulement dépassent le seuil de 10 000 microgrammes.

- Sachant que 75 % des hommes sont fumeurs (78 % des hommes mariés et 55 % des célibataires) l'observation de ces résultats dégageant pour cette série une dose liminaire moyenne d'acétyl-choline de 4 300 microgrammes a conduit à distinguer, au cours des épreuves suivantes les sujets fumeurs des non fumeurs.

TABLEAU III

Sexe	Age années	Avant CV	Acétyl-choline		Dose liminaire microgramme	VEMS	15' après Aleudrine		
			VEMS	VEMS/CV %			CV	VEMS	VEMS/CV %
M	17	4,79	4,62	90	600	3,93	4,57	4,20	90
M	48	3,05	2,40	78	800	2,05	3,10	2,50	79
M	56	3,77	2,53	70	1 500	2,17	3,77	2,53	70
M	22	4,13	3,47	84,5	700	2,67	4,15	3,27	79
M	64	4,16	2,95	70	14 000	2,50	4,10	2,89	71
M	20	2,87	2,42	80	10 000	2,20	2,86	2,34	82
M	42	5,50	3,54	64	1 300	3,00	5,10	3,53	69,2
M	64	4,70	2,64	56,2	2 000	2,41	4,56	2,53	55,5
M	34	6,17	5,70	76	15 000	3,98	6,10	5,98	96
M	70	4,11	3,29	65	600	2,84	3,80	3,35	65
M	16	2,98	2,72	91,2	800	2,34	2,94	2,45	83,5

TABLEAU IV

Sexe	Age années	Avant CV	Acétyl-choline VEMS	Acétyl-choline VEMS/CV %	Dose liminaire microgr.	VEMS	15' après Aleudrine CV	15' après Aleudrine VEMS	15' après Aleudrine VEMS/CV %	Tabagisme : nombre de cigarettes par jour
M	70	3,29	2,20	66	750	1,84	3,40	2,26	66,6	
M	27	4,45	3,73	84	700	3,06	4,30	3,85	89,5	40
M	24	5,25	3,21	61,5	200	2,90	5,25	3,21	61,5	20
M	23	4,30	3,50	82	14 000	2,85	4,25	3,40	80	30
F	25	3,50	2,90	78	7 000	2,55	3,45	2,80	76	15
F	27	3,72	2,84	76,3	500	2,20	3,86	3,05	79	20
M	28	3,07	2,48	80	4 500	2,15	2,97	2,60	85	20
M	25	2,73	2,35	84	7 000	2,00	2,70	2,25	84	Fume la pipe
F	40	4,71	3,85	82	1 500	3,29	4,69	3,83	80	10
M	24	4,99	3,74	75	6 500	3,19	5,00	3,70	74	15
F	29	4,85	3,43	82	4 000	2,94	4,80	3,38	80	15

TABLEAU V

Sexe	Age années	Avant CV	Acétyl-choline VEMS	Acétyl-choline VEMS/CV %	Dose liminaire microgramme	15' après Aleudrine VEMS	15' après Aleudrine CV	15' après Aleudrine VEMS	15' après Aleudrine VEMS/CV %
M	14	3,42	3,00	87,8	2 000	2,52	3,40	3,00	87
F	44	3,77	2,85	75,5	1 600	2,60	3,68	2,86	87
F	25	3,50	2,90	80	7 000	2,50	3,30	2,80	82
M	34	4,78	3,97	83	> 11 000				
M	25	5,45	4,80	91	> 14 000				
M	26	5,10	4,15	81,3	8 000	3,54	5,00	4,05	80
M	14	3,50	2,70	77	5 000	2,40	3,45	2,60	78
M	24	4,99	3,79	76	6 500	3,24	4,95	3,74	76
F	29	3,85	2,95	75	6 000	2,50	3,84	2,80	74

Le tableau IV :

- Il représente les résultats de sujets au tabagisme caractérisé.
- Un seul des 11 volontaires dépasse le seuil de 10 000 microgrammes.
- La dose liminaire moyenne pour cette série est de 4 300 microgrammes.
- Elle tend à confirmer l'interprétation statistique donnée pour les résultats du tableau précédent.

Le tableau V :

- Il représente les résultats des sujets non fumeurs.
- Les doses d'acétyl-choline sont beaucoup mieux tolérées.
- 75 % des sujets dépassent le seuil de 4 300 microgrammes retenu pour la série précédente.
- La dose liminaire moyenne d'acétyl-choline de cette population est de 6 800 microgrammes.

En comparant ces résultats, à ceux de M. TIFFENEAU, nous devrions considérer que la grande majorité des sujets explorés sont :

- soit des asthmatiques latents (17 sujets) (seuil d'acétyl-choline compris entre 1 000 et 10 000 microgrammes.
- soit des asthmatiques débutants (9 sujets) (seuil d'acétyl-choline compris entre quelques centaines de microgrammes et 1 000 microgrammes) ;
- 5 sujets seulement sur 31 explorés présenteraient une sensibilité normale à l'acétyl-choline.

VALEUR DE CE RESULTAT

La valeur des résultats obtenus peut être discuté au double point de vue :

1. *de la technique d'expérimentation,*
2. *de la « subjectivité » des personnes testées.*

La technique d'expérimentation

Donner un aérosol d'acétyl-choline sous entend dispersion d'une solution.

On sait que l'acétyl-choline subit en milieu alcalin une hydrolyse instantanée ; en milieu aqueux cette hydrolyse est plus lente et se fait en une heure et demie à deux heures (8 - 9).

Les solutions en polyalcool donnent une stabilité plus grande, supérieure à deux heures (temps moyen de l'épreuve chez le sujet sain).

La solution dans le triéthylèneglycol anhydre est missible à l'eau en toutes proportions (9), ce qui permet d'une part d'obtenir une préparation de concentration fidèle, d'autre part de nettoyer les appareils en laissant le minimum de « traces » d'un examen à l'autre.

La quantité d'aérosol inhalé : son appréciation dans la technique employée (et qui est celle de M. TIFFENEAU) n'est qu'une appréciation globale. En effet, elle ne tient pas compte de la quantité exacte d'acétyl-choline déposée dans l'appareil broncho-alvéolaire et qui peut être déterminée indirectement (MAKINO) (10) en appréciant la différence entre la valeur inhalée et la valeur exhalée de rouge de phénol ajouté dans l'aérosol.

D'autre part la destruction par hydrolyse cholinestérasique de la solution pose le problème de la prolongation de l'inhalation pour une forte dose qui s'accompagnerait de l'hydrolyse concommitante de l'acétyl-choline.

Pour palier à ces différents effets on emploie des solutions relativement concentrées d'acétyl-choline.

Ceci conduirait à un facteur supplémentaire d'erreur si on ne prenait soin de prévenir l'action tussigène de l'acétyl-choline en donnant systématiquement au début de l'épreuve un aérosol d'hexanium. Les méthoniums présentent en effet l'avantage de ne pas perturber l'action broncho-constrictive de l'acétyl-choline (3).

Enfin, dans le même ordre d'idées, l'épreuve débute par l'inhalation de faibles doses d'acétyl-choline afin d'éviter un accident de broncho-motricité excessive ignorée chez le sujet (même sain).

Les derniers points techniques veillent, compte-tenu des différents facteurs ci-dessus énumérés, à assurer une détermination aussi fidèle que possible de la dose inhalée :

- purge des cloches de stockage du spiromètre et des tubulures à chaque changement de la solution ;
- utilisation d'un générateur d'aérosol différent à chaque changement de concentration de la solution ;
- emploi de pince-nez et d'embout buccal aussi étanches que possible de façon à assurer une respiration en circuit fermé aussi précise que possible ;
- aération satisfaisante de la salle d'expérimentation assurant un renouvellement permanent de l'air ambiant.

La « subjectivité » des personnes testées.

Elle est due essentiellement à l'émotivité et à la fatigue d'une part, au rythme circadien de la réponse bronchique d'autre part.

- *L'émotivité :* il est indispensable de familiariser le sujet avec les appareils de mesure. C'est la raison pour laquelle, après avoir laissé respirer librement dans le circuit, les courbes initiales de la capacité vitale et du volume expiratoire maximal par seconde ont été enregistrées à plusieurs reprises. Ainsi un entraînement relatif et satisfaisant, assurant une meilleure collaboration, est obtenu.

- *La fatigue :* la répétition des enregistrements et d'une façon générale la durée de l'épreuve (surtout pour les fortes doses liminaires) conduit à une sensation de fatigue incompatible avec une interprétation fidèle des résultats. C'est en ce sens qu'une bonne familiarisation avec la technique réduit la durée de l'épreuve et, partant, en augmente la fiabilité.

- *Le rythme circadien de la réponse bronchique :* mis en évidence dans sa thèse (11) par Mme MORIN : « On a pu mettre en évidence l'existence d'un rythme circadien pour le seuil à l'acétyl-choline et le VEMS aussi bien chez le sujet sain que chez l'asthmatique ».

Ces résultats coïncident avec ceux de GERVAIS, FRAMBOURG et ABULKER qui avaient étudié le rythme de la capacité vitale, du débit expiratoire de pointe et de la température chez des sujets sains d'une part et des malades hospitalisés en milieu hypoallergique d'autre part (21).

Chez le sujet sain l'acrophase du seuil d'acétyl-choline est à 14 h 45 avec une valeur de 8 404 microgrammes ; douze heures plus tôt ou douze heures plus tard le seuil d'acétyl-choline n'est plus que de 4 516 microgrammes (11).

Ce rythme circadien ne peut être un facteur d'erreur important dans la série que nous avons étudiée puisque les tests pratiqués l'ont tous été entre 9 h 30 et 12 h 30 et donc à la même période de la journée pour les différents sujets. Il n'empêche cependant que la synchronisation de chaque sujet (heure du coucher et heure du réveil) peut avoir été différente.

Au demeurant, le but recherché étant de comparer, dans les conditions expérimentales aussi proches que possible de celles de M. TIFFENEAU, une série de 1956 à une nouvelle série de 1971, il semble possible d'affirmer que la population urbaine voit sa sensibilité respiratoire modifiée.

En conséquence, l'indication d'une dose liminaire efficace d'acéthyl-choline semble pouvoir être reconsidérée.

Cette dose liminaire, en 1971, chez le sujet sain, est en moyenne de 5 500 microgrammes.

Elle est comprise entre 6 700 microgrammes chez le non fumeur et 4 300 microgrammes chez le fumeur.

SIGNIFICATION DE CE RESULTAT

L'augmentation ainsi constatée de la sensibilité bronchique conduit à un certain nombre de remarques.

Il semble en effet que deux facteurs déterminants se trouvent être la cause des atteintes bronchiques :

1. *la pollution atmosphérique,*
2. *le tabac.*

La pollution atmosphérique .

Les risques professionnels exclus, elle est essentiellement représentée par (12 - 26) :

- *des gaz :*
  - anhydride sulfureux (SO_2) provenant de la combustion des charbons et des huiles minérales,
  - dioxyde d'azote (NO_2) dont la teneur atmosphérique augmente avec l'extension des moteurs Diesel,
  - monoxyde de carbone (CO) et hydrocarbures gazeux provenant des combustions de moteurs à essence ;
- *des particules en suspension :*
  - inertes : poussières de charbon, poussières de corrosion calcaire ou ferrugineuse, suies, poussières organiques animales ou végétales et dont le caractère allergène ne peut être que souligné au même titre que celui des particules en suspension vivantes,
  - vivantes : bactéries et virus mais aussi spores, moisissures, pollens.

Le climat urbain favorise la forte concentration d'agents polluants.

En effet, le vent y est plus faible et ces derniers demeurent au-dessus des villes et forment avec la vapeur d'eau atmosphérique un aérosol toxique.

On conçoit aisément le danger représenté par les quelques dix mètres cubes d'air qu'un sujet sédentaire fait passer dans ses voies respiratoires au cours de vingt-quatre heures.

L'irritation de la muqueuse bronchique rend celle-ci beaucoup plus vulnérable aux pneumoallergènes et on a justement fait remarquer qu'il y a proportionnellement plus d'allergie aux pollens dans les villes que dans les campagnes, en raison, sans doute, de l'agression respiratoire due aux divers polluants que respire le citadin (13 - 14).

Le tabac :

Il est sans aucun doute un facteur aggravant aux faits précédemment cités.

En effet, les modifications de la fonction respiratoire chez le fumeur montre :

- *une diminution du débit expiratoire* (KOURILSKI et Coll.) par augmentation des résistances dynamiques pulmonaires.

  BODILIS, dans sa thèse en 1967 (15) affirme que les résistances expiratoires de quarante jeunes fumeurs, mesurées à jeun, sont augmentées de 16 % par rapport aux valeurs trouvées chez quarante non fumeurs.

• DUBOIS, en 1956 (16), NADEL et COMROE, en 1961, observent, chez des sujets normaux venant de fumer une à deux cigarettes, une légère broncho-constriction (20).

• En 1967, GUILLERM et SAINDELLE (17) démontrent chez le cobaye que l'inhalation de fumée de cigarette provoque une bronchoconstriction terminale inhibé par l'adrénaline et dont le mécanisme serait du à une constriction réflexe par l'irritation des voies respiratoires supérieures d'une part, et d'autre part, à l'action de facteurs humoraux (dont l'histamine) agissant sur la musculature lisse bronchiolaire ;

– *des altérations lésionelles de la muqueuse respiratoire :*

• Ciliostase tout d'abord : la fréquence normale des battements de l'épithelium cilié respiratoire est de 18 à 20 cycles par seconde. Ainsi est assuré avec le mucus, un véritable « tapis roulant » permettant l'élimination des particules inspirées.
GUILLERM, BADREE et HEE, en 1965, ont démontré (18) par photo-oscillographie une diminution de fréquence de 840 cycles par minute à 360 cycles par minute des battements de cet epithélium cilié respiratoire par inhalation de dix « bouffées » de 35 millilitres de fumée, de cigarette en un laps de temps de 10 minutes chez le mouton.

• Hypertrophie des glandes muqueuses et augmentation du nombre des cellules caliciformes, ensuite, aux dépens des cellules ciliées dont certaines subissent, en certaines zones, une métaplasie et se transforment en épithélium pluristratifié squameux.

Cette ciliostase d'abord, la métaplasie de l'épitélieum cylindrique célié et l'hypersecrétion muqueuse ensuite, favorise la stagnation dans l'arbre respiratoire des agents polluants et des pneumallergènes et par conséquent l'irritation qui leur est due.

Il n'est donc pas étonnant de constater que la sensibilité bronchique des fumeurs à l'acétyl-choline soit plus importante que celle des non fumeurs (19 - 20).

CONCLUSIONS

Il apparaît certain que depuis les travaux de M. TIFFENEAU en 1956, la pollution urbaine a vu sa sensibilité respiratoire modifiée.

La spirographie est le test objectif le plus valable pour apprécier d'une façon globale, par la réaction à l'acétyl-choline la sensibilité respiratoire d'un sujet.

En 1971, on doit considérer que la dose liminaire d'acétylcholine susceptible de provoquer une diminution de l'ordre de 15 % du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) chez un sujet apparemment normal sur le plan respiratoire est globalement de 5 500 microgrammes. Une appréciation plus discriminative montre que cette dose liminaire est de 6 700 microgrammes chez le non fumeur et de 4 300 microgrammes chez le fumeur.

C'est dire l'actualité et l'importance de la spirographie qui, ne nécessitant pas un matériel trop important ni instransportable, pourrait et devrait être utilisée beaucoup plus largement comme moyen de dépistage.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur E. FOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. GERVAIS, VOISIN, SALMON, FOURNIER-LEDUC.
Les pollutions atmosphériques et leur rôle dans l'étiologie des broncho-pneumopathies chroniques.
Revue Hygiène et *Médecine Sociale,* 1963, *11*-203.

2. BASSET G., TURIAF J.
L'exploration fonctionnelle respiratoire dans l'asthme et dans l'emphysème diffus.
Revue du Praticien, 1965, *11/b*-1539.

3. TIFFENEAU R.
Recherches pharmacodynamiques sur l'hypersensibilité cholinerfique pulmonaire de l'asthmatique. Mesures, caractères causes.
Semaine des Hôpitaux. Annales de la recherche médicale, 33 - 54 - 71.

4. TIFFENEAU R.
Action de l'acétyl-choline sur la ventilation pulmonaire. Son apport à l'exploration fonctionnelle pulmonaire. Intérêt pour l'étude de l'asthme.
Ouest médical, 1956, *9,* 10 - 361.

5. TIFFENEAU R.
Hypersensibilité de l'asthmatique à l'acétyl-choline et à l'histamine. Similitude. Différenciation pharmacodynamique.
Thérapie, 1956, *11,* 4 - 715 - 722.

6. TIFFENEAU R.
Evaluation du degré de l'asthme par une épreuve pharmacodynamique. La mesure de l'excitabilité acétyl-cholique du poumon.
Annales de Médecine, 1955, *56,* 582 - 602.

7. TIFFENEAU R. et DRUTEL
Les aérosols d'acétyl-choline dans l'exploration fonctionnelle des poumons. Etude de leur action motrice et sensitive. Applications pratiques.
Le poumon et le cœur, 1955, *11,* 385 - 468.

8. HOFFMANN E.
Helv. Chim. Acta., 1930, *13,* 130.

9. LAMATTE L., BOINOT G., KAHANE E.
Journal de pharmacie et chimie, 1931, *13,* 371.

10. MAKINO S.
Signification clinique de la sensibilité bronchique à l'acétylcholine et à l'histamine dans l'asthme.
Journal of allergy, 1966, *38,* 127 142.

11. MORIN M.
Rythme circadien de la réponse bronchique de l'adulte sain et l'asthmatique, aux aérosols d'acétyl-choline.
Thèse, Paris 1971.

12. GAMAIN B.
Pollution atmosphérique et maladies respiratoires.
Cahiers Sandoz, 1971, *19,* 53 - 70.

13. FOURNIER P.
Les pollutions atmosphériques et leurs rôles en pathologie respiratoires.
Semaine des Hôpitaux, Paris, *46,* 37 - 38 - 2371.

14. POLICARD A.
A propos des pollutions atmosphériques urbaines.
Presse médicale, 1967, *75,* 16 - 787.

15. BODILIS
Mesure des résistances dynamiques ventilatoires par interruption du courant aérien chez l'homme sain fumeur et non fumeur.
Thèse. Bordeaux 1967.

16. DUBOIS
Factors affecting airway resistance in man.
Circulation, 1956, *14,* 929.

17. GUILLERM, SAINDELLE, FALTOT, HEE
Action de la fumée de cigarette et de quelques-uns de ses constituants sur les résistances ventilatoires chez le cobaye.
Archives internationales de pharmaco-dynamie, 1967, *1,* 101 - 114.

18. GUILLERM, BADRE, HEE et PIBAROT
Une nouvelle méthode de mesure de l'activité ciliaire : la photooscillographie.
Journal de physiologie, 1965, *57,* 5 - 725.

19. KOURILSKY, BRILLE et HATTE
Etude statistique de la relation entre le tabac et la bronchite chronique.
Bulletin de l'Académie de Médecine, 1966, *150,* 17-18, 318 - 329.

20. NADEL et COMROE
Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance.
J. appl. physiol. 1961, *16,* 713.

21. REINBERG A., GERVAIS P., FRAMBOURG J.-C., HELBERG F., ABULKER C., VIGNAUD D., DUPONT J.
Rythme circadien de fonction respiratoire et de la température d'asthmatiques séjournant en milieu hypoallergique.
Presse Médicale, 1970, *78,* 42 - 1817 - 1821.

22. GARCELON M.
Les aérosols tests en allergologie.
Concours médical, 1971, *93,* 9 - 1540 - 1544.

23. CASTILLON DU PERRON, BRECHTEL P. et LIOT F.
Les épreuves pharmacodynamiques en exploration fonctionnelle respiratoire.
Revue du Praticien, 1965, *15,* 11 bis, 1547 - 62.

24. L'asthme
XXXVI Jeudi de l'Hôtel de l'Europe.
Lyon médical, 1er mars 1970, 521 - 546.

25. Pathologie et Nosologie de la bronchite chronique.
Colloque de Lyon, 12-13 septembre 1970, Association médicale et scientifique de lutte contre la bronchite chronique.

26. Règlements sanitaires du département de la Seine et de la Ville de Paris.
Article 103 A.
Recueil des actes administratifs de la Ville de Paris. Imprimerie Municipale Hôtel de Ville, 1968.